

Reference 13

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 62-135472  
 (43)Date of publication of application : 18.06.1987

(51)Int.Cl.

C07D413/14  
 // A61K 31/535  
 (C07D413/14  
 C07D241:00  
 C07D265:00 )

(21)Application number : 60-276074  
 (22)Date of filing : 10.12.1985

(71)Applicant : YAKULT HONSHA CO LTD  
 (72)Inventor : HIKICHI MANABU  
 YOKOKURA TERUO  
 FURUTA TOMIO  
 YAEHASHI TAKASHI

## (54) NOVEL 1,2-BIS-3,5-DIOXOPIPERAZINYLETHANE DERIVATIVE

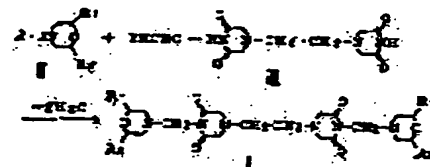
## (57)Abstract

**NEW MATERIAL:** The compound of formula I (R1 and R2 are H or lower alkyl; at least one of them is lower alkyl).

**EXAMPLE:** 1,2-Bis[N-(2-methylmorpholino)-methyl-3,5-dioxopiperaziny]-ethane.

**USE:** It has activity to inhibit mitotic cell division and is effective in suppressing the formation of blood vessel at the circumference of tumor undergoing active cell proliferation. Accordingly, it can be used as an agent for preventing metastasis of cancer or as a carcinostatic agent.

**PREPARATION:** The compound of formula I can be produced by stirring the alkylmorpholino derivative of formula II, formalin and 1,2-bis(3,5-dioxopiperaziny)-ethane of formula III in a mixed solvent containing dimethylformamide and ethanol, etc., under heating.



Ref. B

⑩ 日本国特許庁 (J P)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭62-135472

⑬ Int. Cl. 4

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和62年(1987)6月18日

C 07 D 413/14  
// A 61 K 31/535  
(C 07 D 413/14  
241:00  
265:00)

A D U

7431-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

① 発明の名称 新規な 1, 2 - ビス - 3, 5 - ジオキソピペラジニルエタン誘導体

② 特 願 昭60-276074

③ 出 願 昭60(1985)12月10日

④ 発 明 者 引 地 学 東京都港区東新橋1丁目1番19号 株式会社ヤクルト本社内  
④ 発 明 者 横 倉 輝 男 東京都港区東新橋1丁目1番19号 株式会社ヤクルト本社内  
④ 発 明 者 古 田 富 雄 東京都港区東新橋1丁目1番19号 株式会社ヤクルト本社内  
④ 発 明 者 八 重 樫 隆 東京都港区東新橋1丁目1番19号 株式会社ヤクルト本社内  
⑤ 出 願 人 株式会社ヤクルト本社 東京都港区東新橋1丁目1番19号  
⑥ 代 理 人 弁理士 南 孝 夫

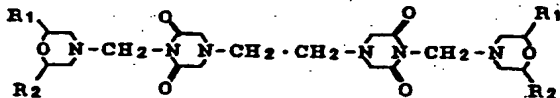
明 細 書

1 発明の名称

新規な 1, 2 - ビス - 3, 5 - ジオキソピペラジニルエタン誘導体

2 特許請求の範囲

1 一般式



(式中 R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は、それぞれ水素原子又は低級アルキル基を被わす。ただし、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> のうちの少なくとも一方は低級アルキル基である)

で示される 1, 2 - ビス - 3, 5 - ジオキソピペラジニルエタン誘導体。

2 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> がそれぞれ水素原子、メチル基およびエチル基からなる群から選ばれる (ただし、R<sub>1</sub> と R<sub>2</sub> がともに水素である場合を除く) 特許請求の範囲第 1 項記載の 1, 2 - ビス - 3, 5

- ジオキソピペラジニルエタン誘導体。

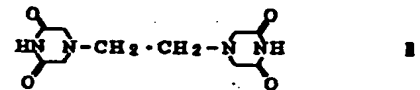
3 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

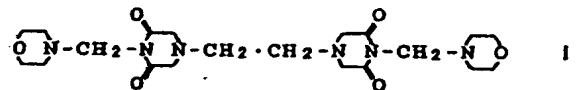
本発明は抗腫瘍活性を有する新規な 1, 2 - ビス - 3, 5 - ジオキソピペラジニルエタン誘導体に関する。

〔従来技術〕

1970年、クレイトンらは、下記式 I で表わされる 1, 2 - ビス (3, 5 - ジオキソピペラジニル) エタン



の抗腫瘍活性を報告した。その後、より活性が高くより低毒性であるこの種の誘導体を求めて研究が行われた結果、1980年に下記式 I' で表わされるジオキソピペラジン化合物が上海薬物研究所で開発された。



ビス〔N-モルホリノメチル-1,2-ビス(3,5-ジオキソピペラジニル)〕エタン(以下ビモランと記す)。ビモランは広範な抗腫瘍スペクトラムを示し、かつ低毒性で高い治療効果をもつといわれている。

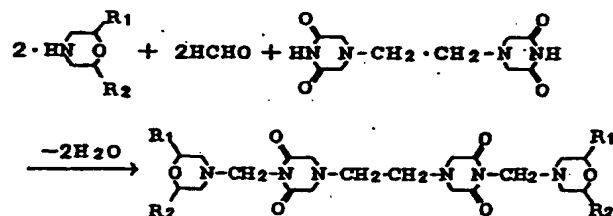
従来知られているこれらのビスジオキソピペラジン誘導体は非特異的なプロテイナーゼの阻害剤で、抗有糸分裂阻害作用を有し、癌周囲の血管形成を阻止することから癌細胞の転移を抑制すると報告されているが、毒性、抗腫瘍活性の点でいまだ満足すべきものではない。

〔問題点を解決するための手段〕

そこで、本発明者らはこのビモランの化学構造を基本として種々の誘導体を合成し、抗腫瘍活性および毒性を比較したところ、ビモランのモルホリン核に低級アルキルが導入された構造を有する物質がビモランに比べて、その抗腫瘍活性および毒性においてすぐれたものであることを見出し、本発明を完成するに至った。

本発明に係る化合物は、次の一般式

ジニル) - エタンとをジメチルホルムアミドおよびエタノールなどを用いた混合溶媒中で加熱撹拌する。この場合の反応式を示すと以下のとおりである。

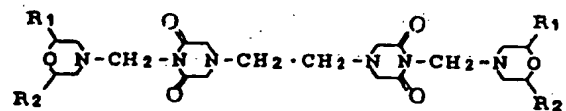


〔実施例、試験例〕

#### 実施例 1

1,2-ビス〔N-(2-メチルモルホリノ)-メチル-3,5-ジオキソピペラジニル〕-エタン

ジメチルホルムアミド44.6mlに1,2-ビス(3,5-ジオキソピペラジニル)-エタン3.77gとホルマリン7.4mlを懸濁し、これに、2-メチルモルホリン6.77gを撹拌しながら少しずつ加えた。油浴(浴温85℃)で2時間加熱撹

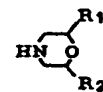


(式中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>はそれぞれ水素原子または低級アルキル基を兼ねず。ただし、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>のうちのいずれか一方は低級アルキル基である)で示されるビモランの誘導体である。

本発明に係る化合物は、抗有糸分裂阻害作用を有し、細胞増殖が活発な腫瘍周囲の血管形成を阻止することにより、癌の転移防止剤あるいは制癌剤として使用することができる。

本発明に係る化合物は次の方法により製造することができる。

一般式Ⅱ



(式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は前述の定義を有する)で示されるアルキルモルホリノ誘導体とホルマリンおよび1,2-ビス(3,5-ジオキソピペラ

ジニル) - エタンとをジメチルホルムアミドおよびエタノールなどを用いた混合溶媒中で加熱撹拌すると反応混合液は淡褐色の透明な溶液になった。減圧にて過剰の反応試薬及びジメチルホルムアミドを留去し、そのまま、一夜放冷し、生じた白色結晶をエタノール100ml、アセトン200mlで洗い減圧乾燥すると標記化合物が白色結晶(3.87g)として得られた。

融点 138.0℃

元素分析 (C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>)

計算値 C:54.98 H:7.55 N:17.49

実測値 C:54.50 H:7.22 N:17.91

IR(ν<sub>cm<sup>-1</sup></sub>) 2960, 2850, 1735, 1690, 1300, 1160

#### 実施例 2

1,2-ビス〔N-(2,6-ジメチルモルホリノ)-メチル-3,5-ジオキソピペラジニル〕-エタン

ジメチルホルムアミド100mlとエタノール30mlの混合液に1,2-ビス(3,5-ジオキソピペラジニル)-エタン5.08gとホルマリン7.4mlを懸濁し、これに、2,6-ジメチルモルホリン

9.12gを撈拌しながら少しずつ加えた。加え終つたのち引き続き油浴(浴温80℃)にて2時間加熱撈拌し、次いで、未反応の結晶を減圧伊過で除き、伊液を減圧蒸留に付し、過剰の反応試薬エタノールおよびジメチルホルムアミドを除いた。一夜、放置後、生じた結晶をエタノール200ml、続いてアセトン300mlで充分に洗い減圧乾燥すると標記化合物が白色結晶(7.39g)として得られた。

融点 168.0℃

元素分析 (C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>)

計算値 C:56.67 H:7.97 N:16.53

実測値 C:56.90 H:7.84 N:16.24

IR(ν<sub>cm<sup>-1</sup></sub>) 2975, 2870, 1735, 1690, 1300, 1160

#### 実施例 3

1,2-ビス[N-(2-エチルモルホリノ)-メチル-3,5-ジオキソピペラジニル]-エタンジメチルホルムアミド50mlとエタノール15mlの混合液に、1,2-ビス(3,5-ジオキソピ

ジメチルホルムアミド165mlとエタノール20mlの混合液に1,2-ビス(3,5-ジオキソピペラジニル)-エタン4.19gとホルマリン10mlを懸濁し、これに、撈拌下に、2,6-ジエチルモルホリン7.16gを少しずつ加えた。加え終つたのち、引き続き、油浴(浴温80℃)にて2時間加熱撈拌した。得られた炭褐色透明の反応混合液を伊過し、伊液を減圧蒸留に付し、過剰の反応試薬、エタノールおよびジメチルホルムアミドを留去した。蒸留残渣を一夜放置すると結晶を生じた。この結晶を伊取したのち、少量のエタノールおよびアセトンで充分に洗い、減圧乾燥すると標記の化合物が白色結晶として0.96g得られた。さらに、伊液を一夜放置すると白色結晶を生じるので、これを伊取し、少量のアセトンで洗い、4.87gの結晶を得た。

融点 139.0~140.5℃

元素分析 (C<sub>28</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>)

計算値 C:59.55 H:8.57 N:14.88

実測値 C:59.83 H:8.57 N:14.90

ペラジニル)-エタン25.4gとホルマリン5mlを懸濁し、これに、2-エチルモルホリン3.46gを撈拌しながら少しずつ加えた。加え終つたら、ただちに油浴(浴温70℃)にて加熱撈拌し2時間後、未反応の結晶を減圧にて除いた。得られた炭褐色溶液を減圧に付し、過剰の溶媒等を除き一夜放置すると結晶を生じた。この結晶をエタノール100mlとアセトン200mlで充分に洗い、減圧乾燥すると標記の化合物が白色結晶(1.27g)として得られた。

融点 166.5℃

元素分析 (C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>)

計算値 C:56.67 H:7.93 N:16.53

実測値 C:56.47 H:7.63 N:16.79

IR(ν<sub>cm<sup>-1</sup></sub>) 2975, 2825, 1730, 1690, 1300, 1125

#### 実施例 4

1,2-ビス-[N-(2,6-ジエチルモルホリノ)-メチル-3,5-ジオキソピペラジニル]-エタン

IR(ν<sub>cm<sup>-1</sup></sub>) 2960, 2825, 1720, 1660, 1300, 1160, 1120

#### 試験例

8-180系固型癌に対する抗腫瘍効果

体重約20~25gのICR系オスマウス(1群10匹)にザルコーマ180腫瘍細胞1×10<sup>6</sup>個/マウスを皮下移植した。移植24時間後に表1中に記載した各試料20mg/kgを0.5%CMC生食液に懸濁して経口投与した。各試験例につき以後同量の各試料を10日間毎日投与した。ザルコーマ180移植後21日目にマウスを殺し、腫瘍重量を測定し、0.5%CMC生食液のみ投与のコントロール群の腫瘍重量に対する割合を算出し腫瘍阻止率(%)とした。(表1)

表 1 抗腫瘍効果

試 料	総投与量 (mg/kg)	腫瘍重量 (g, 平均±SD)	阻止率 (%)
ビモラン	200	1.27±0.65	43.3
ジメチルビモラン	200	1.07±0.51	52.2
ジエチルビモラン	200	1.15±0.47	48.7
テトラメチルビモラン	200	1.08±0.49	51.8
テトラエチルビモラン	200	1.18±0.55	47.3
コントロール	0	2.24±0.89	—

## 急性毒性

ICR系マウス(体重20~25g)に対し、表2記載の各試料を経口投与し、Litchfield and Wilcoxonの方法によりLD<sub>50</sub>を求めた。

表 2 急性毒性値

試 料	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	
	オス	メス
ビモラン	1200	1200
ジメチルビモラン	1600	>1600
ジエチルビモラン	1600	1600
テトラメチルビモラン	>1600	>1600
テトラエチルビモラン	1600	1600